

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—112926

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 49/02

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984) 6月29日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 17 頁)

⑭ 親液性放射線透過写真映像キットの生成方法

⑰ 特 願 昭58—229980

⑱ 出 願 昭58(1983)12月 7 日

優先権主張 ⑲ 1982年12月 8 日 ⑳ 米国(US)  
㉑ 447863

㉒ 発 明 者 テリー・ウイントン・グロッグ  
アメリカ合衆国45223オハイオ  
州シンシナチ・ナンバー301  
ハイ・フオレスト・レイン2960

㉓ 発 明 者 ジョセフ・エドワード・ブガジ  
アメリカ合衆国45030オハイオ

州ハリソン・ニューヘイブン・  
ロード9179

㉔ 発 明 者 ポウル・エドワード・ベイツ  
アメリカ合衆国45215オハイオ  
州シンシナチ・ブロックヘブ  
ン・アベニュー399

㉕ 出 願 人 マリンクロッド・インコーポレ  
イテッド  
アメリカ合衆国63134ミズーリ  
州セントルイス・マクドネル・  
ブルバード675

㉖ 代 理 人 弁理士 田沢博昭 外 2 名

明 細 書

1. 発明の名称

親液性放射線透過写真映像キットの生成方法

2. 特許請求の範囲

(1) ① ゲンチシン酸塩、アスコルビン酸塩、還元  
酸塩化合物及びこれらの混合物から成る群から選  
択された安定剤を含む溶液を調製して、② 上記溶  
液をスズとスズ含有合金から成る群から選択され  
た金属と接触させた後、③ 上記溶液を凍結乾燥す  
るという 3 段階から成る、映像用乾燥粉末を生成  
する方法。

(2) 前記溶液が更に組織特異性担体を含む、特許  
請求の範囲第 1 項記載の方法。

(3) 前記組織特異性担体が有機ジフオスフオン酸  
塩である、特許請求の範囲第 2 項記載の方法。

(4) 前記有機ジフオスフオン酸塩がメタンジフオ  
スフオン酸、ヒドロキシメタンジフオスフオン酸、  
エタン—1—ヒドロキシ—1, 1—ジフオスフオ  
ン酸、メタンアミノジフオスフオン酸、メタン—  
N—メチルアミノジフオスフオン酸、メタン—N,

N—ジメチルアミノジフオスフオン酸、プロパン  
—1—ヒドロキシ—3—アミノ—1, 1—ジフオ  
スフオン酸、エタン—1—ヒドロキシ—2—アミ  
ノ—1, 1—ジフオスフオン酸及びこれらの薬用  
塩と混合物から成る群から選択される、特許請求  
の範囲第 3 項記載の方法。

(5) 前記安定剤がゲンチシン酸又はその薬用塩で  
ある特許請求の範囲第 1 項記載の方法。

(6) 前記安定剤がアスコルビン酸、エリソルビン  
酸並びにこれらの薬用塩、薬用エステル及び薬用  
混合物から成る群から選択される、特許請求の範  
囲第 1 項記載の方法。

(7) 前記溶液が更に第 1 スズ化合物を含む、特許  
請求の範囲第 1 項記載の方法。

(8) 前記第 1 スズ化合物が塩化第 1 スズ、フッ化  
第 1 スズ、酒石酸第 1 スズ、クエン酸第 1 スズ、  
酸化第 1 スズ、これらの混合物のいずれかである、  
特許請求の範囲第 7 項記載の方法。

(9) 前記第 1 スズ化合物が有機フォスフォネート  
である、特許請求の範囲第 7 項記載の方法。

(10)前記金属が酸化第1スズの被膜で覆われている、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(11)前記溶液が前記金属と前記接触している間そのPHを約1.0～約6.0の範囲内に調整する、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(12)特許請求の範囲第1項に記述された方法で得られる生成物から成る乾燥粉末キット。

(13)特許請求の範囲第2項に記述された方法で得られる生成物から成る乾燥粉末キット。

(14)前記キット中に更に金属としてスズ又はスズ含有合金を含む、特許請求の範囲第12項記載の乾燥粉末キット。

### 8. 発明の詳細な説明

本発明は映像用及び分析評価用に使われる放射線診断試薬の調製に有用な組成物に関する。更に詳細には、本発明はテクネチウムを必須要素とする良質の組織映像用試薬を調製する際に使われる組成物並びに方法に関する。

ほかの組織を映像化する為に使われるシンチグラフィックな(放射活性トレーサーとシンチレーターを用いた)骨格映像技術並びに類似の放射線写真技術は、生物学的医学的研究並びに診断的方

当然染中するであろう場所以外の場所に放射性核種を局在させる。しかし心臓中に局在させるタリウム-201( $^{201}\text{Tl}$ )や脳映像、甲状腺映像に過テクネチウム酸塩の形で使われるテクネチウム-99m等の若干の放射性核種は、担体の添加なしに使用できる。

本発明の組織映像用試薬は、放射性核種としてテクネチウム-99mを含み、このテクネチウム-99mは組織特異性担体と複合体を成しているか又は配位結合を成している。この人工的放射性核種はモリブデン-99の放射性崩壊で形成されるのであるが、工業的には発生装置中でモリブデン-99含有マトリックスを通して塩溶液を溶離することによつて生成される。この溶出液中の準安定テクネチウム同位元素は、化学的に安定な酸化過テクネチウム酸塩の形( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 、以下「過テクネチウム酸塩 $\text{Tc}99\text{m}$ 」と称す。)で見出される。しかしながら、過テクネチウム酸塩中のテクネチウムは+7の原子価を持ち、放射性核種使用組織映像に最もよく使われる担体とは複合体

法に於て、常にその需要が増加しているのである。通例、シンチグラフィックな方法では、生物学的対象に導入されるやいなや検査の対象となつていく特定の器官、組織又は骨格組織中に局在分布する放射性試薬の調製が含まれる。この様に放射線撮影用物質が局在していると、その分布図、分布図又は分布閃光写真を、トラヴアーシングスキャナーやシンチレーションカメラ等の種々の放射線検出器によつて作成することができる。被検出放射性物質の分布とその比強度は、放射性核種が局在する組織の位置を示すのみならず、異常や病的状態等の存在もまた表示する。

概して、使用される放射性核種の型と目的の器官にも依るが、病院で使われるシンチグラフィックな映像用試薬は放射性核種、特定の標的器官用の担体化合物、放射性核種を担体に付着させる種々の補助剤、患者に注射投与したり吸引させたりするのに適当な水又は他の注入用賦形剤、生理学的緩衝剤、生理学的塩等から成る。大抵の場合、担体は放射性核種に付着するか放射性核種と複合体を形成し、生物学的対象内で放射性核種自体が

を作らないのである。この問題点は、テクネチウムをより低い酸化状態で+5、+4、そして最も一般的には+3)まで還元することによつて容易に解決できる。従つて、標識テクネチウム含有映像用試薬は通例、過テクネチウム酸塩 $\text{Tc}99\text{m}$ の等張塩溶液をテクネチウム還元体(還元剤)と混合することによつて調製される。硫酸及び塩酸の第1鉄塩や第1クロム塩及び第1スズ塩(工業用にはほとんどこれが使われている。)が組織映像用試薬に使用される還元体である。例えば1976年9月28日に公開されたトーフエ及びフランシスを出願人とする米国特許明細書3,983,227では、この様な還元性塩を骨質探求性有機フォスフオン酸塩担体と共に使つてテクネチウムを必須要素とする骨格映像用試薬を調製する方法を開示している。1982年1月19日に公開されたラドックを出願人とする米国特許明細書4,311,689では、組織映像用組成物中に金属スズを過テクネチウム酸塩の還元剤として使用する事を記述している。同様に、1982年2月9日に公開された

ラドツクを出願人とする米国特許明細書4,314,986では、金属スズ及び電気化学列でスズよりも下位にある金属の可溶性塩を組織映像用組成物中に使用することを記述している。

この様なテクネチウムを含有するシンチグラフィックな映像用試薬は溶液中で不安定である事が知られているが、これは主に、還元体及び／又はテクネチウムが酸化されることによつて、還元されたテクネチウムと組織特異性担体との複合体が壊れることが原因となつてゐる。従つて、映像用試薬は通例、その組成物を酸素無含有望薬ガスで飽和するか又は該試薬を酸素無含有雰囲気中で調製するかの方法で、酸素を含まない形とされている。映像用試薬の安定化は、化学的方法でも達成できる。1980年11月4日公開のフォーティを出願人とする米国特許明細書4,232,000では、テクネチウム含有映像用試薬の安定剤としてゲンチシルアルコールの使用を開示している。同じく1980年11月11日公開のフォーティを出願人とする米国特許明細書4,233,284で

は、安定化剤としてゲンチシン酸の使用を開示している。1976年11月11日発行のトーフエを出願人とする西独公開特許明細書2,618,337では、テクネチウム含有映像用試薬の安定剤としてアスコルビン酸又はエリソルビン酸の使用を開示している。1982年6月10日にフォーティ等によつて出願されている米国特許出願番号387,138では、映像用試薬中に還元酸、メチル基含有還元酸、6-ブロモデオキシアスコルビン酸等の還元性安定化剤を使用することを開示している。1982年2月17日に公開されたブロッカス等を出願人とするヨーロッパ特許出願公告番号46,067では、硝酸塩又は亜硝酸塩安定剤と共に、過テクネチウム酸塩の還元剤として金属のスズか第1スズ塩を含有する、組織映像用試薬中に使用する組成物について記述している。

~~本発明は、テクネチウム含有映像用試薬の安定化剤として、還元性安定化剤、メチル基含有還元酸、6-ブロモデオキシアスコルビン酸等の還元性安定化剤、過テクネチウム酸塩の還元剤として金属のスズか第1スズ塩を含有する、組織映像用試薬中に使用する組成物について記述している。~~

骨格映像用の工業的生成物は通例液体又は乾燥粉末混合「キット」の形で提供され、この「キット」にリン酸塩又はフォスフオン酸塩の骨質探求型担体が入ったバイアルが添付されている。骨格映像用試薬は、過テクネチウム酸塩  $Tc^{99m}$  の生理食塩溶液をこのキットに加える事によつて作成される。

テクネチウムを必須要素とする安定な映像用キットは金属のスズとある種の安定剤化合物とを組み合わせる事によつて調製できることが今や発見されている。特殊な方法では、安定剤化合物と組織特異性担体を含む溶液を調製してこの溶液をスズ金属と接触させた後凍結乾燥するという3段階から成る過程で乾燥粉末キットが作られる。本発明の過程で生成される組成物は、工業的に生成されたテクネチウム  $Tc^{99m}$  溶液中でテクネチウムを還元し、テクネチウムを還元状態に維持して組織特異性担体との安定で有益な複合物を形成せしめる。(安定剤自身が組織特異性担体として働くので、追加の担体化合物は本発明の過程又は組

成物中に記述包含されるのが好ましい)。この様にして作成された組織映像用試薬の使用特性は、テクネチウム担体複合体の化学的安定性及び／又は生物学的性態という点で、第1スズ塩のみを含む試薬、第1スズ塩と安定剤を含む試薬、金属のスズのみを含む試薬、金属のスズと硝酸塩又は亜硝酸塩を含む試薬の使用特性よりもすぐれている。

#### 本発明の概要

本発明は、テクネチウム  $99m$  を含有する映像用試薬の調製に有用で高度に安定な組成物を提供する。本発明の過程は、(1)アスコルビン酸塩、還元酸塩及びゲンチシン酸塩化合物から選択した安定化化合物(以下「安定剤」と呼ぶ)の水溶液を調製し、(2)段階(1)で得た水溶液をスズ金属又はスズ含有合金(以下「スズ金属」と呼ぶ)と接触させた後(3)この溶液を凍結乾燥するという3段階から成つてゐる。

本発明の組成物は、テクネチウムを必須要素とする安定な放射線透過写真の組織映像用試薬を作る過程で有用である。過テクネチウム酸塩  $Tc^{99m}$

溶液をスズ金属と安定剤との混合物に加えることによつて映像用試薬を作成することができ、この安定剤化合物は組織特異性担体としても働くのである。好ましくは、テクネチウム99mと任意担体化合物との安定な複合体を含む組織特異性試薬を作る為に、製造時又は使用時に、追加の(随意的)担体化合物をこの様な組成物に混合する。この様な組成物は更に、水溶液中で第1スズイオンを与える任意の第1スズ化合物を含むのが好ましい。酸化第1スズをスズ金属表面上の被膜として組成物中に混合するのが特に好適である。

本過程で作つたジフオスフオン酸塩含有映像用キットは、従来技術に記載されている系に較べてすぐれた骨格映像特性を持つた安定な映像用試薬を生じる。この改良された性能はテクネチウム放射性同位元素の血液クリアランスがより速くなり比骨格吸収率がより高くなることにより明示される。即ち、テクネチウム99mと複合体を成した骨質特異性担体は、従来技術の担体化合物に較べ(す3濃度はより低い)、血液の中からより速く取り除かれ軟組織中に集中

を指し、これらの組成物は、過テクネチウム酸塩Tc99m又は他の有用な放射性同位元素を少くともスズ金属と安定剤を含む映像用キットと混合することによつて生じる生成物を含む。

本発明にはいくつかの組成的特徴点がある。第1には、本発明の組成物がスズ金属及び安定剤を含むことである。第2には、本発明の組成物が、有効量の安定剤を溶解している過テクネチウム酸塩Tc99m溶液を含んでおり、この溶液がスズ金属と接触していることである。本発明の別の組成物は、テクネチウム99mに付着するかこれと複合体を形成して放射性核種を特定の体内器官又は組織中に局在させる組織特異性担体を更に含んでいる。この様な組成物が持つ好ましい特徴の1つは、先に触れた様に、1つの「映像用キット」又は「キット」中に組織特異性担体、スズ金属及び安定剤を含むことである。従つて映像用試薬はこの「キット」中に過テクネチウム酸塩Tc99m溶液を加えることによつて作られる。

商品的に作られるキット並びに本発明の別の組

工業的に得られる過テクネチウム酸塩Tc99m溶液からテクネチウム-担体複合体を生成するのに有用な組成物系及び方法は次の様な特性を持つていなければならない。その一つは使用条件下での毒性的に受け容れられる事、第2にはテクネチウムを還元してその生成物を貯蔵及び/又は使用条件下で適当な期間中維持できること、そして第3にはテクネチウム放射性核種の目的の体内組織への移動にあまり干渉しないことである。そしてスズ金属とある種の安定剤との組み合わせは上記3基準のすべてにかなつていのである。本発明の映像用試薬及び組成物を形成するのに有用な成分、過程及び方法は以下に記述する。

ここで使われている様に、「映像化」という言葉は、骨格映像を含めて(限定するのではなく)、本発明の組成物を使用できる放射性透過写真の組織映像法及び分析評価法のすべてに言及する。そしてこれらの方法は生体内、生体外のいかなを問わない。「映像用試薬」という言葉は、骨格映像(限定されない)を含んで映像化に有用な組成物

成物は、多回量の映像用試薬を作るに十分な材料を含んでいるのが好ましい。明らかに、この様な組成物中に含まれる材料の量は所望の映像試薬の1回投与分の量と投与回数に依るであろう。更に、特定量の金属、安定剤、任意担体及び任意の第1スズ化合物は、特殊の使用化合物及び組成物に添加される過テクネチウム酸塩Tc99mの量に従つて変えてもよい。(ここで使われる「単回投与用試薬」という言葉は、上記の量のスズ金属、安定剤及び任意の成分から成る1キットを過テクネチウム酸塩Tc99mと混合してもつばら成人に注射するのに適当な試薬にした物を指す。本発明を専門的に実施する人は、ここに述べた特定の担体及び安定剤化合物について記載している文献を参考にして適切な量を決定してよい。

#### 成 分

##### 金属:

本発明の組成物と方法には、安定剤と組み合わせると過テクネチウム酸塩中でほとんど完全にテクネチウムを還元するスズ金属が含まれている。

工業用又は分析用級のスズを使うことができ、即ち、この場合の金属性スズはほぼ百パーセント純粋の物か又は微量の他金属を含んでいてもよい。本発明では、5パーセントのスズを含んでいる合金をも含めて、他金属を含む種々のスズ合金もまた有用であり、特に金や銀を含むスズ合金は適当である。

概して、これらの組成物には少量の過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  が使われるであろう。従つて、本発明組成物中に存在し映像用試薬調製時に添加されるテクネチウムのすべてを完全に還元することを必要とされるスズ金属の量もまた至極少量である。けれども、本発明組成物中に実際に使われる金属の量は、その金属自身の種々の物理的特性によつて異なり、また放射性核種が完全に還元されるかどうかに影響するだけではなく還元が行われる速度に関係するであろう。この様な物理的特性としては、(1)添加金属の量(重量)、(2)金属組成、即ち金属中のスズ含量、(3)添加金属の形態、即ち過テクネチウム酸塩中で安定剤にさらされて

いる有効表面積及び(4)該金属の表面状態があげられる。

上記3と4の特性は、該金属の表面に不純物やでこぼこが存在すると過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  溶液にさらされる有効総表面積に影響するという意味で、互いに相関することに注目すべきである。該金属表面を酸(例えば塩酸、硫酸又は硝酸)にさらして前処理した後エタノールで洗浄すると、その様な不純物を取り除き金属と安定剤との混合物の性能に影響を及ぼすことができる。

大抵の目的について、単回投与用試薬の過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  中のテクネチウムを還元するのに有効なスズ金属の総表面積は約  $2\text{mm}^2$  ~ 約  $1000\text{mm}^2$  である。この範囲の上限に近いスズ金属量はテクネチウムを完全に還元するに必要な量を超えておりこの上限での量変化は還元の完全さや速度に影響しないらしいが、スズ金属の最低量での変化はテクネチウム還元の完全さや還元反応の速度に影響するかもしれない。スズ金属の量としては、単回投与用試薬中での総表面積が約20

$\text{mm}^2$  ~ 約  $180\text{mm}^2$  であるのが好ましく、約  $80\text{mm}^2$  ~ 約  $120\text{mm}^2$  であるのが最も好ましい。

該スズ金属は薄片、顆粒、針金、粗粉末又は他のどんな便利な形であつても良い。該金属が過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  溶液が添加されることになつている容器に物理的に固定されていない場合には、映像用試薬を対象体に注射する為に容器から取り出す時に遊離した金属をろ過して取り除くように注意しなければならない。即ち、この様な問題点は該金属を容器に固着することによつて避けることができる。例えば、映像用試薬を調製する為に用いる容器にスズ金属を塗布してもよいし、又は容器全体が容器の一部を該金属で形成してもよい。例えば、ガラスアンプルの内表面に電着、噴霧、凝縮、スパッタ、メッキ等の方法でスズを塗布することができる。この様な容器中での金属性スズの様々な形態や布置方法は、1982年1月19日に公開されたラドックを出願人とする米国特許明細書4,311,689(本明細書中の参考文献に含まれている。)に記載されている。

#### 安定剤:

本発明の組成物及び方法には、最終的に形成される映像用試薬用の組成物に添加されることになつているテクネチウム放射性同位元素のすべてをほとんど完全に還元して(スズ金属との組み合わせで)しかも該テクネチウムを還元状態に維持するのに十分な量(ここでは「安定化量」と称す)の安定剤物質が含まれている。これら安定剤は、加えるにこの様な映像用試薬の生成及び使用中に標識テクネチウム含有不純物が形成されるのを低下させるという特長点を有する場合がある。

本発明に於て安定剤として使用できる化合物(ここでは「ゲンチシン酸塩化合物」と称す)にはヒドロキノン、ゲンチシルアルコール、ゲンチシン酸及びこれらの薬用塩や薬用エステルがある。同様に有用な「アスコルビン酸塩化合物」としてはアスコルビン酸、エリソルビン酸、置換5-デオキシアスコルビン酸、置換5-デオキシエリソルビン酸、置換6-デオキシアスコルビン酸、置換6-デオキシエリソルビン酸、これらとニコチン

酸又はニコチンアミドとの複合体及びこれらの薬用塩や薬用エステルがある。これらの化合物は下記の文書中に記載されており、これらの文書はすべて本明細書中の文献に含まれている。即ち、1980年10月21日に公開されたホワイトハウスを出願人とする米国特許明細書4,229,427(ヒドロキノン)、1980年11月4日に公開されたフォーチーを出願人とする米国特許明細書4,232,200(ゲンチシルアルコール)、1980年11月11日に公開されたフォーチーを出願人とする米国特許明細書4,233,284(ゲンチシン酸)、及び1976年11月11日公開されたトーフエを出願人とする西独公開特許明細書2,618,337(アスコルビン酸)がそうである。

アスコルビン酸、ゲンチシン酸、アスコルビン酸ナトリウム及びゲンチシン酸ナトリウムは好ましい安定剤であり、ゲンチシン酸はその中でも特別に好ましい。

本発明の組成物中の安定剤として有用なものと

わせて使われる安定剤化合物のほとんど邪魔にならない適切な量というものは、使用される担体及び/又は安定剤によつて異なってくるであろう。

本発明の実施例に於て使用される安定剤の濃度は、組成物の最終的使用法及び使用された不活性物質又は充填物質の濃度によつて異なるであろう(ここでの濃度はすべて、過テクネチウム酸塩溶液中の安定剤の重量パーセントである)。スズ含有安定剤を過テクネチウム酸塩溶液中に溶解させる本発明の具体例に於ては、安定剤の濃度は塩によつて希釈される程度によつて異なるであろう。0.1パーセントより高い濃度の安定剤は満足できる映像用試薬の形成の邪魔になることがわかった。従つて、安定剤が過テクネチウム酸塩溶液中に溶解して使われる大抵の目的の場合には、安定剤の濃度は0.1重量パーセント以下であるのが好ましい。そして、0.01~0.001パーセントの濃度が多くて適用例で満足のいく範囲である。テクネチウム発生装置上の過テクネチウム酸塩溶液中に

して、1982年6月10日にフォーチー等によつて出願された米国特許出願番号3,871,388「安定な放射線透過写真の映像用試薬」中に記載されている「還元性化合物」もまたあげられる。ここで使用される好ましい還元性安定剤としては、6-ブローモ-6-デオキシアスコルビン酸、6-クロロ-6-デオキシアスコルビン酸、6-ブローモ-6-デオキシアスコルビン酸ナトリウム、6-クロロ-6-デオキシアスコルビン酸ナトリウム、還元酸、還元酸ナトリウム、5-メチル還元酸、5-メチル還元酸ナトリウム、及びこれらとニコチン酸又はニコチンアミドとの複合体があげられる。

文献からわかるように、アスコルビン酸の等の様な安定剤はテクネチウムとキレートや複合体を形成してテクネチウムを体内の柔組織中に沈着させる可能性がある。従つて、本発明組成物に含まれる安定剤の量は組成物中に使用される特定の組織特異性任意担体の組織指向性効果を損う程多くないことが望まれることになる。担体と組み合

直接安定剤を経解させない大抵の目的の場合には、単回投与用試薬中に約 $2.2 \times 10^{-4}$ モル~約 $1.1 \times 10^{-2}$ モルの安定化合物を使うのが適当である。単回投与用試薬中には約 $5.5 \times 10^{-4}$ モル~約 $5.5 \times 10^{-3}$ モルの安定剤化合物が含まれるのが好適である。

#### 任意第1スズ化合物

本発明の組成物は、水溶液中で第1スズイオンを生じる水溶性薬用化合物(ここでは「第1スズ化合物」と称す)を任意に含有する。還元性金属陽イオンとしては、第1スズイオン( $\text{Sn}^{+2}$ )が映像用化合物中でテクネチウムを還元する還元体として既知である。

本発明の組成物中に混合されると、第1スズ化合物は、映像用試薬の形成に使用される過テクネチウム酸塩 $\text{Tc99m}$ 中でテクネチウムがより速く還元されるのを促進する。その上第1スズ化合物は、生物学的対象に注射するに先立つて映像用試薬がいつたんスズ金属から離されると、試薬中でテクネチウム-担体複合物の安定性を向上させ

る働きをする。しかし、本組成物中に任意に混合される第1スズ化合物の量は、形成された映像用試薬の生物学的性能に対する有害な影響を避ける為に、低く保たれている。1982年6月10日付でベネディクト及びヴァンドウゼーによつて出願されている米国特許出願番号387,135「放射線透過写真の映像用試薬」(本明細書の参考文献中に含まれる)及び1982年6月10日付でヴァンドウゼーによつて出願されている米国特許出願番号387,137「放射線透過写真の映像用試薬」(本明細書の参考文献中に含まれる)を参照せよ。

ここで有用な第1スズ化合物には塩化第1スズ、フッ化第1スズ、クエン酸第1スズ、酒石酸第1スズがあげられる。これらのうちで塩化第1スズがとりわけ好適である。映像用化合物中への第1スズ塩の使用は、1976年9月28日に公開されたトーフエ及びフランスを出願人とする米国特許明細書3,983,227(本明細書の参考文献中に含まれる)中に記載されている。

肝臓、脾臓、腎臓、肺等の軟組織器官を標的にする物と、骨や病理的石灰化が行われている可能性のある他の組織等の石灰化組織を標的にする物との2つの部類がある。その様な担体又は標的の特異性化合物の実例としては、(1)脳映像用のジエチレネトラミンペンタアセテート(DTPA)、グルコネート及びグルコヘプトネート、(2)腎映像用のDTPA、グルコネート、グルコヘプトネート、ジメルカプトサクシネート(DMSA)、アスコルビン酸塩及びクエン酸塩、(3)心筋梗塞映像用のジフオスフオン酸塩及びピロリン酸塩、(4)肝臓胆管映像用のN-2,6(ジメチルフエニル)カルバモイルメチルイミノニ酢酸(HIDA)及びジエチルHIDA、(5)深静脈血栓用のフィブリノゲン、ストレプトキナーゼ及びウロキナーゼ、(6)血液貯留映像化用のヒト血清アルブミン、(7)肺映像用の巨大凝集アルブミン及びアルブミン小球、(8)肝映像用の安定性コロイド、PVP及びデキストラン並びに(9)骨格映像用の水溶性リン酸塩及びフオスフオン酸塩があげられる。

好ましい第1スズ化合物の1つが酸化第1スズである。酸化第1スズをスズ金属への塗布剤として用いると特別に好ましい。スズの酸化生成物として酸化第1スズは通常スズ金属の表面上に存在し、実際問題として本発明の組成物中にも当然存在するかもしれない、何故ならばスズ金属の表面から第1スズ酸化物を完全に取り除く事は工業的に困難であるからである。スズ金属を故意に酸化することによつて、本発明の組成物及び方法中に、酸化第1スズもまた組み込む事ができる。もし酸化第1スズがスズ金属を自然発生的に覆う形で任意の第1スズ化合物として加えられると、酸を使つた前処理でこの酸化物被膜がほとんど取り除かれるかもしれないので酸での前処理は望ましくないという事に注意すべきである。

#### 任意担体

本発明の組成物は、テクネチウム放射性核種と複合物を形成して放射性核種を特定の体内組織や器官中に局在させる化合物もまた含有してよい。広義には、その様な担体化合物には心臓、骨髄、

ある種の安定剤は本発明組成物中でテクネチウムとの複合体を形成する事によつて担体としても作用するという事に注目すべきである。例えばアスコルビン酸は安定剤としても担体としても本発明に使用可能であり、腎映像用試薬の作成に使われる。

本発明の好適な実施例は、骨格映像に使用される例である。骨格特異性担体として特に有用であり実際にも使用可能であるモノフオスフオン酸塩、ジフオスフオン酸塩、ポリフオスフオン酸塩については、1976年9月28日に公開されたトーフエ等を出願人とする米国特許明細書3,983,227(本明細書の参考文献中に含まれる)及び1981年1月27日に公開されたベヴァンを出願人とする米国特許明細書4,247,534(本明細書の参考文献中に含まれる)中に記載されている。

本発明での使用に好適な骨格特異性ジフオスフオン酸塩としては一般式 
$$\begin{array}{c} \text{PO}_3\text{H}_2 \\ | \\ \text{R}_1 - \text{C} - \text{R}_2 \\ | \\ \text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$$
 [式中R<sub>1</sub>は水素、1から約20までの炭素原子を含むアルキル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、2か

ら約20までの炭素原子を含むアルケニル、アリル(例えばフェニル、ナフチル等)、フェニレセニル、ベンジル、ハロゲン(例えば塩素、臭素、フッ素等)、ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ(例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-ヒドロキシ-N-エチルアミノ、アセチルアミノ等)、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$ 又は $-(\text{CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2)_n$ ( $n$ は1~15)であり、 $\text{R}_2$ は水素、低級アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等)、アミノ、ベンジル、ハロゲン(例えば塩素、臭素、フッ素等)、ヒドロキシル、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ である]で表わされる化合物及びそれらの薬用塩から成る群から選択される化合物並びに化合物の混合物があげられる。前述のとおり、上記一般式化合物の第1スズ塩もまた第1スズ化合物として有用である。特別に好適なジフオスフオン酸塩としてはメタンジフオスフオン酸(MDP)、メタンヒドロキシジフオスフオン酸(HMDP)及び

エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジフオスフオン酸(EHDP)があり、HMDPは最も好適な担体の1つである。

同じく特別に好適なものにアミノジフオスフオン酸塩化合物があり、これについては、1982年6月10日付でベネディクトとグランドウゼーによつて出願されている米国特許出願番号387,135「放射線透過写真の映像用試薬」(本明細書の参考文献中に含まれる)中に更に詳細に記載されている。最も好適なアミノジフオスフオン酸塩担体には、メタンアミノジフオスフオン酸(AMP)、メタン-N-メチルアミノジフオスフオン酸、メタン-N,N-ジメチルアミノジフオスフオン酸、プロパン-1-ヒドロキシ-3-アミノ-1,1-ジフオスフオン酸及びエタン-1-ヒドロキシ-2-アミノ-1,1-ジフオスフオン酸がある。本明細書の参考文献中に含まれる1977年4月5日に公開されたアドラー等を出願人とする米国特許明細書4,016,249には、種々の型の無機リン酸塩を骨格映像用試薬製造に使う方法が簡潔に開示されている。とりわけ、約300

より小さい分子量を持ち約25%以下の分岐鎖ポリリン酸塩を含むある種のピロリン酸塩が骨格映像用に非常に有益である。患者中に注入されると、このピロリン酸塩は、有機フオスフオン酸塩と同様に、テクネチウム放射性核種と共に骨質内ミネラルを標的にして移行する。

別の一般的種類の担体としては蛋白、ペプチド、アミノ酸及び類似の化合物がある。これらの化合物はその大きさと構造が故に、特定の組織の映像用の高特異的担体として有用である。実例をあげると、フィブリノゲン、ストレプトキナーゼ及びウロキナーゼは深静脈血栓(DVT)映像用に有用である。ヒト血清アルブミン及び他の血液血清タンパクは血液貯留映像用に使用でき、巨大凝集アルブミン及びアルブミン小球は肺映像用試薬中に使用されることが知られている。全赤血球もまた標識して血液貯留映像用に使用でき、標識された白血球は感染部位を標的として使用される。同様に、テクネチウムを使つての軟腫瘍の映像化は、腫瘍特異性抗体を標識することによつて行うこと

ができる。次に示す文献や論文(すべて本明細書の参考文献中に含まれる)には、本発明の組成物及び方法が役に立つ担体並びにテクネチウムを必須要素とする映像用組成物系のうちのいくつかに記載されている。即ち、1981年11月10日に公開されたサクラツドを出願人とするカナダ特許明細書1,112,163(変性アルブミンを使つたRESの映像化)、1981年12月15日に公開されたロデスを出願人とする米国特許明細書4,305,922(タンパク質標識に使う配位子交換法)、1982年4月6日に公開されたクロツクフオード等を出願人とする米国特許明細書4,323,546(悪性腫瘍検出用の放射性標識化合物)、サンドベルグ等:医化学雑誌,17,1364~1367(1974)(腫瘍映像用のEDTA誘導体タンパク)及びエツケルマン等:癌研究,40,3036-3042(1980)(テクネチウムで標識した放射性薬剤)がそれら文献である。組成物、過程及び方法

本発明の組成物を使つて調製する映像用試薬は、



人間又は人間よりも下級の動物に静脈内投与する目的のものである。従つて、適当な無菌で発熱物質を含まない組成物を作る為に、適切な条件下で製造及び使用操作が行われる。本発明の実施になくはならないものではないが、この様な化合物に不可欠の少量定量を簡便化する為に、薬用増量剤又は充填剤を使つて安定剤や(任意)担体及び第1スズ化合物を希釈するのが好ましい。塩化ナトリウムとグルコースは好ましく、塩化ナトリウムはその添加によつてたとえ過テクネチウム酸塩 $\text{Te 99m}$ 溶液が低張の場合(活性を低める為に無菌水で希釈しなければならない時の様に)にでも最終的に得られる試薬が確実に等張以上にされる限りとりわけ好適である。スズ金属を含む本発明の組成物は米国特許出願第447862号に述べられている。

本発明の実施にあつては、最終目的のテクネチウムを必須要素とする映像用試薬の調製に本発明中のどの組成物が使われてもよい。例えば、安定剤は本発明の組成物中に乾燥粉末として添加されても溶液として添加されてもよい。安定剤を直接過テクネチウム酸塩溶液の中に混合するのが望ま

れる場合には、過テクネチウム酸塩が発生装置から分離される間かその後安定剤を簡便に溶解することができる。この分離過程については、1968年2月13日に公開された米国特許明細書3,369,121(本明細書の参考文献中に含まれる)に詳しく記載されている。そしてこの後に、安定剤を含有する発生装置からの溶出液に金属を添加することができるのである。

本発明は、金属の存在下で過テクネチウム酸塩溶液中に安定剤を溶解してテクネチウムを必須要素とする映像用試薬を調製する為の改良法もまた含んでいる。任意の担体及び第1スズ化合物を同時に又は引き続き安定剤と共に溶解させることができる。この過程を行う1つの様式としては、金属を過テクネチウム酸塩発生装置のカラムの中に混合してもよい。安定剤及び任意成分は、過テクネチウム酸塩を分離するのに使用する塩溶液中に溶解して過テクネチウム酸塩溶出液中に溶解することができる。同様な過程が、1973年7月31日に公開されたバラック等を出願人とする米国特

許明細書3,749,556(本明細書の参考文献に含まれる)及び1975年9月2日に公開されたバラック等を出願人とする米国特許明細書3,902,849(本明細書の参考文献に含まれる)中に記載されている。もう一つの方法としては、安定剤及び任意成分を金属と共に発生装置カラム中に混入させてもよい。これらの成分は、発生装置カラム中でスズ金属の上か下か又はスズ金属と一緒に、不活性基質又は発生容器に塗布されていてもよい。上記の方法的様式を組み合わせたものを使用してもよい。

本発明のより好ましい実施例では、過テクネチウム酸塩溶液を前記の如く安定剤、スズ金属及びモノ、ジ、ポリフオスフオン酸塩から選択した骨格特異性担体から成る組成物キットに直接添加することによつて、テクネチウムを必須要素とする安定な骨格映像用試薬を得ることができる。

本発明の特に好適な組成物は(1)ジフオスフオン酸塩担体、(2)安定剤、(3)スズ金属及び(4)第1スズ化合物から成る。1キット中のこれら成分の量は、

約1〜約800ミリキュリー(mCi)のテクネチウム $\text{Te 99m}$ を含有する過テクネチウム酸塩溶液と混合した場合に多回投与分の映像用試薬が得られるに十分であるのが好ましい。(この様なキットから最終的に得られる投与分数は、投与対象の体重や映像される組織のタイプ等の因子に依る。)従つて通例、好適なキットでは最低(a)約1〜約800 mCiのテクネチウム $\text{Te 99m}$ を含む過テクネチウム酸塩溶液中のテクネチウムに結合するのに十分な量のジフオスフオン酸塩担体、(b)有効な形態のスズ含有金属の有効量及び(c)約1〜約800 mCiのテクネチウム $\text{Te 99m}$ を含む過テクネチウム酸塩溶液中のテクネチウムを還元してそのテクネチウムを還元状態に保つ量の安定剤が含まれている。例えば、1982年6月10日付で出願されており本明細書の参考文献に含まれている、ベネディクトとヴァンドウゼーを出願人とする米国特許出願番号387,135「放射線透過写真の映像用試薬」及びヴァンドウゼーを出願人とする米国特許出願番号387,137「放射線透過写真

の映像用試薬」を参照せよ。

本発明のキット用組成物は、安定剤、任意担体及び第1スズ化合物を塩化ナトリウム等の任意の不干涉化合物と単に乾燥混合するだけで調製することができる。この様な組成物は、過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  溶液との混合を容易にし病院での使用を便利にする為に、ゴム栓をした無菌アンプル中に入れておくのが好ましい。そしてこれらのアンプルは、更に酸化から保護する為に、窒素を充填させておくのが好ましい。

別の様式としては、キットを無菌で発熱性物質を含まない水の水溶液として得ることができる。この場合、水は脱酸素処理をして組成物は窒素中に貯蔵しておくのが好ましい。

好適な様式としては、キット用組成物を凍結乾燥状態で得ることができる。この様な組成物は、水溶液中に任意担体、第1スズ化合物及び安定剤を一括に溶解した後工業用凍結乾燥器を用いてこの混合物を凍結乾燥する事によつて調製される。この過程に於ては無菌の脱酸素水が使われるのが

好ましく、この生成物は窒素中に貯蔵するのが好ましい。乾燥混合生成物よりも製造がいく分複雑であるが、生材料中に存在するかもしれない水不溶性粒状物質を凍結乾燥段階の前のろ過によつて取り除く事ができるという点で凍結乾燥生成物は有利である。

骨格映像用凍結乾燥キットを生成する好適な方法では、(1)ジフオスホン酸塩担体、安定剤及び任意成分を含む水溶液を調製する。(2)第1段階で得た溶液を使用された特定剤に応じて特定の範囲のpHに調整する、及び(3)pH調整済溶液を凍結乾燥するという段階が含まれ、この際金属はいずれの段階かの前、後又は途中に組成物中に混入される。pHはどんな薬用酸又は塩基で調整してもよい。好ましいキットは、アスコルビン酸塩か還元酸塩の安定剤を混合すると共に担体と安定剤を含む溶液をpH約6.0に調整する事によつて生成される。ゲンチシン酸塩化合物を安定剤として使う場合には、担体と安定剤を含む溶液のpHを約4.5に調整するのが好ましい。これらの過程は1982年6月10

日付で出願されており本明細書の参考文献に含まれている。ヴァンドウゼー及びデーゲンハルトによつて出願されている米国特許明細書番号387,136「骨格映像用凍結乾燥物の生成過程」(アスコルビン酸塩と還元酸塩との混合物を使つてpHを調整する方法)及びヴァンドウゼーによつて出願されている米国特許出願番号387,139「骨格映像用凍結乾燥物の生成過程」(ゲンチシン酸塩化合物によつてpHを調整する方法)中に記載されている。

本発明の別の新しい実施例は、安定剤は含むが(金属の形状をした)金属は含まない乾燥粉末キットを生成する「接触法」である。

特に、本過程は(1)安定剤と随意にはあるが担体とを含む水溶液を調製し、(2)過程(1)で得た溶液をスズ金属と接触させ、(3)この溶液を凍結乾

燥するという段階から成つている。

こうして作られた映像用乾燥粉末キットは、過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  溶液と混合すると安定な映像用試薬を生じる。段階1で得られる水溶液は安定剤と担体の両方を含むのが好ましい。例えば第1スズ化合物の様な他の任意の少量成分もまた、段階1で得られる溶液中に溶解させることができる。これらの担体、第1スズ化合物及び他の任意化合物は、凍結乾燥前のどの時点に溶解させてもよい。

ここで使われている「接触」という言葉は、金属の溶液中への部分的浸漬、金属を溶液ですすぐ事及び金属を溶液の表面に接触させる事を含めて、金属表面が安定剤水溶液に接触させられる過程又は方法を指す。この場合、金属が安定剤水溶液に接触している時間の長さは重大ではない。しかしこの接触の期間は、乾燥粉末キットから作られたテクネチウム含有映像用試薬の長期安定性に影響を及ぼすのである。更に、接触の方法と使用される金属の量は、接触到有効な金属表面積に影響を

及ばず事によつて、最終的に作られるテクネチウムを必須要素とする映像用試薬の安定性に変化をもたらす。この接触法の好適な実施例では、スズ金属の全表面積が約  $100\text{ mm}^2$  の場合にこれを安定剤水溶液中に最低約 30 分間完全に浸漬している。(しかし、金属の有効表面積を大きくする事によつて、接触時間を短縮する事ができる。)

この接触段階の過程を行うには多くの方法がある。1つの様式では、安定剤の水溶液が金属含有基質上を流れるようにする方法を用い、これは溶液をポンプで送るか引力を使つて送るかの方法で遂行することができる。2番目の様式では、金属が添加される容器中に該水溶液を入れる方法を用い、この場合該溶液は攪拌してもしなくてもよい。もし攪拌する場合は、無要流のゆるやかな攪拌が好ましい。

好適な様式に於ては、酸化第 1 スズがスズ金属上に塗布されている。この酸化第 1 スズはスズ金属表面上に自然に発生する被膜として存在してもよいし、該金属表面を故意に酸化する事によつて

形成することもできる。酸化第 1 スズを金属の被覆剤として使つと、混合後に十分な安定性を持つ映像用試薬を生成するのに必要な接触時間の短縮が容易になる。存在する酸化物被覆剤の量と接触時間によつては、酸化第 1 スズの消耗又は溶解が原因でスズ金属上の酸化第 1 スズ被覆剤を新しくするか別のスズ金属を使用することが必要になるかもしれない。

好ましくは、安定剤水溶液の pH は、金属と接触している間は、約 1.0 ～ 約 6.0 に保たれるべきである。より好ましくは、安定剤水溶液の pH は約 3.0 ～ 約 3.5 であるのがよい。接触段階が完了すると、安定剤、任意担体及び任意第 1 スズ化合物を含有する安定剤水溶液は凍結乾燥される。安定剤溶液は、金属と接触後でしかも凍結乾燥前に、使用される特定の安定剤化合物次第で効果的な pH に調整されるのが好ましい。前述した金属含有の凍結乾燥キット作成の好適な過程に於ると同様に、安定剤がゲンチシン酸塩であれば、溶液の pH は約 4.2 ～ 4.8 に調整されるべきであり、約 4.5 であ

るのが好ましい。安定剤がアスコルビン酸塩か還元酸塩化合物の場合には、溶液の pH は約 5.5 ～ 約 6.5 の範囲内に調整すべきであり、約 6.0 であるのが好ましい。この pH はどんな薬用酸あるいは塩基で調整してもよい。

この様に、骨格映像用乾燥粉末キット生成の好適な過程は、(1)ゲンチシン酸塩安定剤、ジフオスホン酸塩担体及び随意にはあるが第 1 スズ化合物を含む水溶液を調製し、(2)段階(1)で得た溶液の pH を約 1.0 ～ 約 6.0 の範囲内に調整し、(3)段階(2)で調整された溶液を、酸化第 1 スズで被覆されたスズ金属と 30 分以上は接触させ、(4)段階(3)の溶液を金属から離し、(5)段階(4)で得られた溶液の pH を約 4.2 ～ 約 4.8 の範囲内に調整した後(6)この pH 調整済溶液を凍結乾燥するという段階から成っている。上記過程中にアスコルビン酸塩又は還元酸塩が使われる場合には、段階(4)で分離された溶液の pH は約 5.5 ～ 約 6.5 の範囲内に調整されるべきである。

本発明の別の実施例では、金属も含む乾燥粉末

キットを調製する為に前述の接触法を使っている。即ち、前述の接触法に於て、安定剤水溶液を金属と接触させた後金属から離さないで、溶液中にスズ金属が存在したまま溶液を凍結乾燥するので、スズ金属と安定剤溶液が凍結乾燥された物の両方がバイアル中に入っている。また別の 1 様式としては、安定剤溶液をスズ金属から離して凍結乾燥した後、これをすでにスズ金属が入っているバイアルあるいは全体又は部分的にスズ金属のできるバイアル中に入れる方法がある。あるいはまた、安定剤溶液をバイアル中に入れて凍結乾燥した後、引き続いて金属を添加するという方法もある。これらの手順のいずれを使つても、過テクネチウム酸塩  $\text{Tc}99\text{m}$  溶液を混合するや安定な映像用試薬を生成する映像用乾燥粉末キットが生成される。この様なスズ含有キットから作成した映像用試薬は、過テクネチウム酸塩  $\text{Tc}99\text{m}$  溶液が添加された後、スズ金属を含まないキットから作成した試薬よりも長い安定性を有する。

本発明のキット用組成物は、工業的に得られた

テクネチウムを原料にして調製された過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  等張溶液を使つて溶解されて、静注用に適する映像用試薬を生じる。この様な映像用試薬は、通常の病院での条件下では十分に安定である。過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  溶液係加後約8時間以内に投与を行うのが好ましい。体重約50～100Kgの成人一人当りの使用溶液量が約1ミリリットルとなる様に十分な濃度の反応物及びテクネチウム放射性核種が溶液中に含まれている事が好ましく、また1ミリリットルの溶液を約30秒で静脈内投与するのが好ましい。1回の鮮明な骨格又は心筋梗塞走査に使う放射性核種の全量は約5mCi～約30mCiの範囲であり、約10mCi～約20mCiであるのが好ましい。本明細書の参考文献に含まれる1980年11月18日に公開されトーフエ等を出願人とする米国特許明細書4,234,562及び1981年1月27日に公開されベヴァンを出願人とする米国特許明細書4,247,534もまた参照せよ。

次に示す非限定的実施例で、本発明の組成物、

上記のキット調製に於て、アスコルビン酸の代わりにエリソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、還元酸、還元酸のナトリウム塩、6-プロモ-6-デオキシアスコルビン酸塩、5-メチル還元酸、5-メチル還元酸のナトリウム塩、及びこれらとニコチン酸又はニコチンアミドとの複合物を使つてもほとんど同様な結果が得られる。

#### 実施例2

0.1mgのゲンチシン酸ナトリウムを含む採集用アンプルを過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  発生装置の溶出液流出口に配置する。塩溶出液がバイアル中に採集され、ゲンチシン酸ナトリウムは完全に溶解される。

溶解したゲンチシン酸ナトリウムを含有する過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  溶液を約5ml(200mCi)とり、30メツシュの粒状スズ金属4.0gとソディウムグルコヘプトネート200mgを含むバイアル中に添加する。十分に混合すると、ヒト患者中に静脈内投与するのに適当な安定な骨格映像用試薬ができる。

方法及び使用法について説明している。

#### 実施例1

本発明に包括される骨格映像用試薬を次に示す成分要素を使つて生成した。

成分	量
スズ金属薄片	5mm×10mm×0.13mm
メタンジフオスホン酸(MDP)のナトリウム塩	5.0mg
アスコルビン酸	0.84mg

スズ薄片をバイアル中に入れた後、MDP担体を含む溶液(pH6に調整)及びアスコルビン酸安定剤を含む溶液をバイアル中に添加した。次に、工業的テクネチウム発生装置から分離した約75mCiの過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  を含む1ミリリットルの溶液を、バイアルに加えて骨格映像用試薬溶液を作成した。

かきまぜた後、バイアル中の溶液の約1/4量を体重約75Kgのヒト成人1人に注射する。(注射用シリンジ中にスズ金属を入れない様に注意する。)その後シンチレーションカメラを用いてすばらしい骨格像が得られる。

この試薬の約0.5mlを成人対象1人に投与する。約1時間後にこの対象をシンチグラフィーにかけると、脳及び腎臓の映像が得られる。

#### 実施例3

映像用組成物を次記の成分要素を使つて作成する。

成分	量
ピロリン酸ナトリウム	10.0mg
トリメタリン酸ナトリウム	30.0mg
ゲンチシルアルコール	0.20mg
スズ金属薄片	5mm×5mm×0.13mm

(ピロリン酸ナトリウムについては上記及び1977年4月5日に公開されたアドラー等を出願人とする米国特許明細書4,016,249中に記載されている通りである。)

本組成物は、上記掲載成分を単に混合するだけで得られる。実施例1で述べられている様に、約5mlの過テクネチウム酸塩  $Tc99m$  を添加すると安定な映像用試薬が得られる。

本実施例に於ては、ゲンチシルアルコールの代

わりにヒドロキノンを使つてもほとんど同様の結果が得られる。

#### 実施例 4

次記の成分要素を使つて映像用キットを調整した。

成分	大量溶液	バイアル
チオ硫酸ナトリウム	200 mg	2.0 mg
EDTA-ナトリウム	200 mg	2.0 mg
ゼラチン	181.0 mg	18.1 mg
ゲンチシン酸	84 mg	0.84 mg
スズ金属薄片	--- 9.5 mm × 6.4 mm × 0.13 mm	

100 ml の無菌水中でチオ硫酸塩、EDTA 塩、ゼラチン及びゲンチシン酸を混合することによつて大量溶液を調製した。この溶液をゆるやかに加熱して全成分を完全に溶解した。この大量溶液 (pH 4.4) の 1 ミリリットルを無菌の凍結させておいたバイアル中に移した後、バイアルを約 18 時間凍結乾燥して真空中で密栓した。

このキットに過テクネチウム酸塩  $Tc 99m$  発生装置からの溶出液を加えることによつて映像用試

薬が調製される。こうして得られたイオウコロイド映像用試薬を生物学的対象に注射すると肝臓、脾臓及び骨髄の映像が得られる。

#### 実施例 5

本発明に包括される組成物を次記の成分要素を使用して作成した。

成分	量
全赤血球 (包装されている)	2.5 ml
ゲンチシン酸	0.84 mg
スズ金属薄片	9.5 mm × 6.4 mm × 0.13 mm
過テクネチウム酸塩 $Tc 99m$	2.25 mCi

スズ金属と 1.0 ml のゲンチシン酸の塩溶液を、5.0 ml の赤血球の塩懸濁液中に添加した。得られた混合物をかきまぜて完全に混合した後、過テクネチウム酸塩を加えてこの混合物を約 1 分間かきまぜた。次に赤血球内に結合していないテクネチウムを除く為に、赤血球を 1 回当り 5.0 ml の塩溶液で 3 回洗浄した。こうして得られた試薬を生物学的対象に注射すると、血液貯留像が得られる。

#### 実施例 6

次記の成分要素を使つて血液貯留映像用試薬を調製した。

成分	量
ウシ血清アルブミン	5.0 mg
ゲンチシン酸	4.2 mg
スズ金属薄片	9.5 mm × 6.4 mm × 0.13 mm

B S A 粉末及びゲンチシン酸粉末をスズ金属を入れたバイアル中に加えた。塩酸で pH 4.5 に緩衝されたリン酸ナトリウム塩溶液 4.5 ml を添加する事によつてこれらの粉末は溶解された。B A S とゲンチシン酸が完全に溶解した後、0.5 ml の過テクネチウム酸塩  $Tc 99m$  溶液 (約 2.5 mCi) を加えて映像用試薬を得た。1 ミリリットル当り約 1.0 mg の蛋白と 0.84 mg のゲンチシン酸を含むこの試薬を生物学的対象に注射した後その対象をシンチグラフィ-にかけると、血液貯留像が得られる。

#### 実施例 7

癌胚抗原 (C E A) を含む腫瘍の検出用に使われる映像用試薬を、C E A - 抗原がテクネチウム  $99m$  で標識されているという点以外はコールデ

ンベルグ等著「癌胚抗原に対する放射性抗体を使用する癌の放射性免疫検出法」癌研究, 40, 2984 ~ 2992 (1980) (本明細書の参考文献に含まれる) に記述されていると同じ方法で調整使用する。特に、精製ヤギ免疫グロブリン G を、この免疫グロブリン G の代わりにウシ血清アルブミンを使っている前記実施例 6 に記述されていると同じ方法で、スズ金属をテクネチウムの還元剤として使つて約 2.5 ml のテクネチウム  $99m$  で標識する。こうして得られる映像用試薬を結直腸癌を持つ成人対象に注射した後、腫瘍の位置を標準のシンチグラフィックな方法で決定する。この映像用試薬は、卵巣癌、頸癌及び肺癌にも集中局在する。

#### 実施例 8

本発明の組成物及び方法は、ヤロウ等著の「血糖インシュリンの免疫検定法」生化学的分析法, 12, 69 - 96 (1964) (本明細書の参考文献に含まれる) 中に記述されていると同じ方法で、血糖インシュリンの病合的結合性の標識免疫

検定を行うのに使用される。特に、インシュリンの代わりにウシ血清アルブミンが使われている前記実施例6に記述されている方法で、既知量のインシュリンをテクネチウム99mで標識してテクネチウム標識インシュリン(「インシュリン/Tc」)を生成する。

1ミリリットル当り0.5ナノグラムのインシュリン/Tcを含有するペロナール緩衝液を50マイクロリットルずつ13バイアルに分注する。最初の12バイアルの各々に、各50マイクロリットル分量中に0.025～2.0mg/mlの異なる既知濃度の非標識インシュリンを含むペロナール緩衝液を50マイクロリットルずつ分注する。そして残りの1バイアル中のインシュリン/Tcには未知濃度のインシュリンを含む血清の1分量を加える。

モルモットの抗ブタインシュリン抗血清の6千倍希釈液を調製し、その50マイクロリットル分量ずつを上記作成した13バイアルの各々に加える。そしてこれらのバイアルを室温で6時間インキュベートすると、その間に抗血清がインシュリ

ンに結合する。

インキュベート後、第2の抗体であるヤギの抗モルモットガンマグロブリンを含む溶液を各バイアルに添加する。全バイアルを室温で1時間インキュベートしてヤギ抗血清をモルモット抗血清に結合させる。その後バイアルを遠心分離して上清を結着したモルモット抗ブタインシュリン抗体から取り除く。

インシュリン含有ベレットの放射活性は、ガンマ線カウンタを用いて測定する。本実験実施中のテクネチウム99mの放射活性崩壊に対応するデータの分析を行い、1から12までのバイアルの各々から得られるベレットの比放射活性を各バイアル中の既知のインシュリン濃度の関数として得る。(インシュリン/Tc及び非標識インシュリンが少量のインシュリン特異性抗体と反応するので、平衡状態で存在するインシュリン/Tcの量すなわちベレットの放射活性は非標識インシュリンの存在量と逆比例して変化する。)バイアル13中に入れられている未知試料中に存在するインシュリ

ンの濃度(及び量)はバイアル1から12までの既知試料から得たデータを比較し推定を行つて決定される。

#### 実施例9

次記の成分要素を使用して骨格映像用キットを作成する。

成分	大量溶液	バイアル
HMDP-ナトリウム	300mg	3.0mg
ゲンチシン酸	84mg	0.84mg
塩化ナトリウム	3.0g	30.0mg
塩化第1スズ	3.2mg	0.032mg
3.2mm径のスズ粗粒	---	5.5g

無菌窒素無含有(脱酸素)水中でHMDP塩担体、ゲンチシン酸安定剤、塩化第1スズ及び塩化ナトリウムを混合することによつて大量溶液を調製する。水酸化ナトリウム溶液を添加してこの大量溶液をpH4.5に調整した後、無菌窒素無含有水を加えて全量を100mlにする。

各バイアル中にスズ粗粒(20片、5.5gで約600mm<sup>2</sup>の表面積)を加える。スズ粗粒が入った

バイアルを250℃で約4時間加熱してこのスズを減菌する。(加熱によつてこのスズは完全に酸化第1スズ膜で覆われる。)その後バイアルを冷却する。

大量溶液の1ミリリットル分量ずつを、酸素を入れない様に窒素中に保たれている無菌バイアルへ移した後、バイアルをドライアイで凍結させ工業用凍結乾燥器中で3時間真空で乾燥させる。次にバイアルを徐々に250℃まで加熱して更に16時間凍結乾燥する。凍結乾燥生成物が入ったバイアルは真空で密栓する。

このキットに、工業的に得られた過テクネチウム酸塩Tc99mの生理食塩水溶液5ml(約75mCiの活性を有す)を添加することによつて映像用試薬を調製する。次に全成分が溶解するまでバイアルをかきまぜた後、試薬の約1mlを約75Kg体重の成人対象に約30秒かけて注射する。その結果シンチレーションカメラを用いてすぐれた骨格映像が得られる。

上記のキット調製に於て、HMDPのナトリ

ウム塩の代わりにメタン-N-メチルアミノジフオスフオン酸、メタン-N,N-ジメチルアミノジフオスフオン酸、エタン-1-ヒドロキシ-2-アミノ-1,1-ジフオスフオン酸及びこれらのモノナトリウム塩並びにエタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジフオスフオン酸及びその二ナトリウム塩を夫々使つてもほとんど同じ結果が得られる。

#### 実施例 10

本発明の接触法を利用して次記の成分要素を使用してキットを作成した。

成分	大量溶液	バイアル
HMDPニナトリウム	3.30 mg	3.0 mg
ゲンチシン酸	9.2 mg	0.84 mg

約 1.0 ml の無菌で窒素無含有の水に HMDP 塩とゲンチシン酸を溶解することによつて大量溶液を得た。ガラスウール上に 30 メツシュの粒状スズ 3.6 g を充填した 10 cc のベクトン-ディックソンスリンジを用いてカラムを作成した。上記大量溶液 (pH 3.2) を粒状スズの上から注いで 30 分間この金属と接触させた。その後大量溶液をシ

リンド (カラム) から取り出してろ過した。

この大量溶液を水酸化ナトリウム溶液で pH 4.5 に調整した後、この pH 調整済溶液の 1 ミリリットル分量を無菌バイアルに入れて約 17 時間凍結乾燥すると、映像用乾燥粉末キットが得られた。

このキットを使つて調製した映像用試薬を注射投与すると、実施例 9 に於けると同様に、すぐれた骨格映像が得られる。

上記実施例に於て、ゲンチシン酸の代わりにヒドロキノン、ゲンチシルアルコール又はゲンチシン酸ナトリウムを使つてもほとんど同様の結果が得られる。

#### 実施例 11

本発明の接触法を利用して次記の成分要素を使用してキットを作成した。

成分	大量溶液	アンプル
HMDPニナトリウム	3.00 mg	3.0 mg
ゲンチシン酸	8.4 mg	0.84 mg

100 ml の水中に HMDP 塩とゲンチシン酸を溶解する事によつて大量溶液を調製した。この大

量溶液 (pH 3.2) を 30 メツシュの粒状スズが 36 g 入った 250 ml のキャップ付きエーレンマイヤーフラスコ中に入れた。次に大気中で 1.5 時間放しく変流を成す様に攪拌して、この大量溶液とスズとをスラリー化させた。

大量溶液を粒状スズから離した後、ろ過してその pH を 4.5 に調整した。1 ミリリットル分量の大量溶液を無菌バイアルに入れて凍結乾燥した。こうして得られる映像用乾燥粉末キットを、実施例 9 と同じ方法で過テクネチウム酸塩  $Tc^{99m}$  と混合して注射投与すると、すぐれた骨格映像が得られる。

#### 実施例 12

本発明の接触法を利用して次記成分要素を使用して映像用キットを調製する。

成分	大量溶液	バイアル
HMDPニナトリウム	1.5 g	3.0 mg
アスコルビン酸	500 mg	1.0 mg
塩化ナトリウム	1.5 g	30 mg

HMDP 塩、アスコルビン酸及び塩化ナトリウム

を 500 ml の脱酸素水中に溶解することによつて大量溶液を調製した後、塩酸を使つてこの大量溶液の pH を 3.5 に調整する。その後この溶液を 100 ml/分 の流速でポンプを用いて、アセトンで洗浄されて酸化第 1 スズで被覆された 30 メツシュの粒状スズ 1800 g を充填した円筒状ガラスカラム (長さ 30 cm で直径 5.8 cm) 中へ通じる。3.5 時間後、この溶液をろ過して水酸化ナトリウムで pH 6.0 に調整する。

この pH 調整済溶液の 1 ミリリットル分ずつを無菌バイアル中に入れた後、標準の凍結乾燥法で凍結乾燥する。こうして得られたキットを使つて実施例 9 に記述されている方法で映像用試薬を調製してその試薬を注射投与すると、すぐれた骨格映像が得られる。

上記実施例に於て、アスコルビン酸の代わりにエリソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウム、還元酸、還元酸ナトリウム、5-メチル還元酸、5-メチル還元酸ナトリウム、6-グロモ-6-デオキシアスコルビン

酸、6-ブロモ-6-デオキシアスコルビン酸ナトリウム及びこれらとニコチン酸又はニコチンアミドとの複合体の夫々を使つてもほとんど同様の結果が得られる。

### 実施例 13

実施例 7 に詳述されている組成と量とで本発明に従つて映像用乾燥粉末キットを作成する。キットを実施例 7 の方法で作るが、生成物を凍結乾燥した後、タテヨコ各約 5 mm の無菌スズ箔 1 片を各バイアルに加える。その後バイアルを密栓する。

これらのキットを使つて作られた映像用試薬は、実施例 9 に記述されている方法で生物学的対象に注射すると、すぐれた骨格映像能を発揮する。上記実施例に於て、凍結乾燥の後でスズ箔を一片加える方法ではなくて、溶液を添加して凍結乾燥する前にバイアル内にスズ金属を塗布する（前述の標準的沈澱法で）方法でもほとんど同様の結果が得られる。

### 実験 1

上記実施例に記述された方法に従つて 6 コのキ

各バイアル中に導入される過テクネチウム酸塩  $Tc^{99m}$  の近似量であり、「時間」は放射性同位元素が各キット中に入れられてから残留遊離過テクネチウム酸塩が測定される迄に経過した時間であり、データは最初の過テクネチウム酸塩に対する還元された過テクネチウム酸塩のパーセントで表わされており、既に測定時に於ける遊離過テクネチウム酸塩のパーセント（0～100%）を示している。

バイアル	Tc	表 I 測定時（放射性同位元素注入後の分数で表わす）に於て還元されている率（%）									
		0	10	20	30	45	60	120	240	360	500
1	395	38	65	90	97	99	100	100	100	100	
2	395	74	99	100	100	100	100	100	100	100	
3	395	22	29	42	53	60	71	89	96	99	
4	88	2	--	--	15	--	32	--	94	--	

このデータは、過テクネチウム還元元素としてスズ金属と安定剤との組み合わせを使うとスズ金属のみに較べて有意に高い性能が得られる事を証明している。本発明の組成物によつてテクネチウ

ムを調製した。

バイアル	成分	量
1と2	MDPニナトリウム	5.0 mg
	スズ薄片	5 mm × 10 mm × 0.13 mm
3と4	MDPニナトリウム	5.0 mg
	30メツシュの粒状スズ	150 mg
5と6	MDPニナトリウム	5.0 mg
	アスコルビン酸	0.84 mg
	スズ薄片	5 mm × 10 mm × 0.13 mm

（バイアル 3 以外の全バイアル中のスズは、濃塩酸中に浸漬した後エタノールで十分にすすぐという前処理を受けている。）

約 75 mCi の過テクネチウム酸塩  $Tc^{99m}$  の溶液をキット 1、3 及び 5 の各々に加えると共に約 365 mCi の過テクネチウム酸塩  $Tc^{99m}$  の溶液をキット 2、4 及び 6 の各々に加えることによつて、映像用試薬を作成した。各バイアル中に存在する還元されていない遊離のテクネチウムの量を、経時的に薄層クロマトグラフィーで測定した。このデータが表 1 中に示されており、表中「Tc」は

ムの完全な還元が促進されれば（バイアル 5 及び 6 がその好適例である）、映像用試薬中でより多くのテクネチウム標識担体が生成するだけでなく、それに相応して、映像用試薬の生物学的性能に有害である遊離過テクネチウム酸塩が該試薬から除かれる。この様に、スズ金属と安定剤との両方を含む映像用試薬はすぐれた映像特性を持っているのである。

### 実験 2

上記実施例 1 に記述されている方法と同様の方法で数バイアルのキットを調製した。各バイアルの最終的組成を次に示す。

バイアル	成分	量
1	HMDPニナトリウム	8.0 mg
	ゲンチン酸	0.84 mg
	スズ金属薄片	9.5 mm × 6.4 mm × 0.13 mm
2	HMDPニナトリウム	8.0 mg
	アスコルビン酸	0.97 mg
	スズ金属薄片	9.5 mm × 6.4 mm × 0.13 mm



3	HMDPニナトリウム	8.0mg
	硝酸ナトリウム	0.50mg
	スズ金属薄片	9.5mm×6.4mm×0.13mm
4	HMDPニナトリウム	8.0mg
	亜硝酸ナトリウム	4.0mg
	スズ金属薄片	9.5mm×6.4mm×0.13mm

バイアルにHMDP塩溶液及びアスコルビン酸、ゲンチシン酸、硝酸ナトリウム又は亜硝酸ナトリウムの溶液を加えてキットを調製する。バイアル3及び4の各キットのpHは、1982年2月17日付でプロツカス等を出願人とするヨーロッパ特許出願番号46,067(本明細書の参考文献に含まれる)に示唆されているように1.5に調整した。バイアル1のpHは4.5に、バイアル2のpHは6.0に調整した。そしてスズ金属薄片を各バイアルに添加した。

次にキット1から3までの各々に約395mCiの過テクネチウム酸塩溶液を加えることによつて映像用試薬を作成した。バイアル4には約88mCiの過テクネチウム酸塩Tc99mを加えた。下

の表IIに、前記表Iと同様に、結合している過テクネチウム酸塩の量を経時的に示してある。(キット用バイアル4はバイアル1から3までとは別の実験に於て調製されテストされた。)

表 II

バイアル	Tc	測定時(放射性同位元素注入後の分数で表わす)に於て還元されている率(%)										
		0	10	20	30	60	120	180	240	300		
1	75	97	96	93	94	92	94	94	96	97		
2	365	49	51	54	60	59	60	61	63	64		
3	75	14	30	63	85	98	98	98	97	95		
4	365	99	95	92	90	85	79	76	75	74		
5	75	99	100	100	100	100	100	100	100	100		
6	365	99	100	100	100	100	100	100	100	100		

このデータは、本発明のスズ金属と安定剤との組み合わせがスズ金属と硝酸化合物又は亜硝酸化合物との組み合わせに較べて有意に高い性能を示す事を証明している。本発明の組成物は(バイアル1及び2がそのよい例である)テクネチウムをより速くより完全に還元するので、その結果、本発明に包括される様な試薬は向上した生物学的性能を示す。